

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR PALOTINA
CURSO DE TECNOLOGIA EM BIOTECNOLOGIA

TESTES APLICADOS EM ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA
FARMACÊUTICA
ÁREA: FÍSICO-QUÍMICA

Aluna: Fernanda Heloísa Simch
Orientadora: Prof. Dr. Ivonete Rossi Bautitz
Supervisora: Msc. Micheline Postali

Relatório apresentado como
requisito parcial para a conclusão
do CURSO DE GRADUAÇÃO
EM TECNOLOGIA EM
BIOTECNOLOGIA

PALOTINA – PR
Agosto de 2013

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE PALOTINA
CURSO DE TECNOLOGIA EM BIOTECNOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Universidade Federal do Paraná
Setor Palotina
Curso de Tecnologia em Biotecnologia

Trabalho de Conclusão de Curso
Área de Estágio: Físico-química
Acadêmico: Fernanda Heloísa Simch
Supervisor do Estágio: Micheline Postali
Orientador do Estágio: Ivonete Rossi Bautitz

O PRESENTE TCC FOI APRESENTADO E APROVADO PELA SEGUINTE
BANCA EXAMINADORA:


Prof. Dr. Nelson Luis Melo Fernandes


Prof. Dr. Roberta Paulert


Prof. Dr. Ivonete Rossi Bautitz
Orientadora

Palotina, PR, 06 de agosto de 2013

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	4
3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS	5
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
4.1. FARMACOPEIA BRASILEIRA	7
4.2. MÉTODOS GERAIS APLICADOS A MEDICAMENTOS	7
4.2.1. DETERMINAÇÃO DE PESO	8
4.2.2. DETERMINAÇÃO DE RESISTÊNCIA MECÂNICA EM COMPRIMIDOS ..	9
4.2.3. TESTE DE DESINTEGRAÇÃO	11
4.2.4. TESTE E PERFIL DE DISSOLUÇÃO	14
4.2.5. IDENTIFICAÇÃO	21
4.2.6. TEOR DO PRINCÍPIO ATIVO.....	24
4.2.7. UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS	24
4.2.8. DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE DE MASSA E DENSIDADE RELATIVA.....	25
4.2.9. DESCRIÇÃO	26
4.3. ESTUDOS DE CASO.....	26
5. CONCLUSÃO.....	30
6. REFERÊNCIAS.....	31
6.1. REFERÊNCIAS CONSULTADAS	31
6.2. REFERÊNCIAS CITADAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

Desde sua criação, em 1999, o medicamento genérico já tinha como obrigatoriedade a apresentação dos testes de equivalência e bioequivalência, enquanto a obrigatoriedade de tais testes para medicamentos similares foi a partir de 2003. Além disso, os medicamentos similares possuem nome comercial ou marca, enquanto o medicamento genérico possui a denominação genérica do princípio ativo, não possuindo nome comercial.

Para o registro de ambos os medicamentos, genérico e similar, há obrigatoriedade de apresentação dos estudos de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica. Entretanto, o medicamento similar não é intercambiável com o de referência, diferente do genérico.

A Biocinese realiza ensaios *in vitro* e *in vivo*, que comparam as performances das formulações teste (genéricas) com o medicamento referência, assegurando a intercambialidade entre eles. São fornecidos serviços de bioequivalência e bioanálise para empresas farmacêuticas e de biotecnologias. Todos os estudos seguem protocolos elaborados por uma equipe de pesquisadores, levando em consideração legislações vigentes, farmacopeias e, também, metodologias determinadas pelo patrocinador. Os protocolos são avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), de maneira a garantir a execução correta das análises, a confiabilidade e a rastreabilidade.

O medicamento de referência, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (BRASIL, 2002) é um produto inovador, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente através da apresentação de estudos clínicos, junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. A inclusão de um produto farmacêutico na Lista de Medicamentos de Referência qualifica-o como parâmetro de eficácia, segurança e qualidade para os registros de medicamentos genéricos e similares no Brasil, mediante a utilização deste produto como comparador nos testes de equivalência farmacêutica e/ou bioequivalência quando aplicáveis. Nesse caso, a empresa fabricante desenvolveu a formulação e a forma farmacêutica, adequadas à via de administração e ao objetivo terapêutico do medicamento, estabelecendo e validando os processos de fabricação, bem como as especificações que deverão ser reproduzidas posteriormente, lote a lote (STORPIRTIS, 2004).

Os medicamentos similar e genérico, são aqueles que contêm o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresentam mesma concentração, forma farmacêutica, via de

administração, posologia e indicação terapêutica, e que são equivalentes ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo.

A Equivalência Farmacêutica e a Bioequivalência são critérios aplicáveis a medicamentos genéricos e similares. Para o registro de um medicamento genérico, a indústria farmacêutica deve solicitar à ANVISA a indicação do medicamento de referência para a realização dos ensaios necessários ao desenvolvimento da formulação, da forma farmacêutica e do processo de fabricação, estabelecendo as condições para os testes de estabilidade e as especificações do medicamento. Assim, é possível comprovar sua Equivalência Farmacêutica (*in vitro*) e Bioequivalência (*in vivo*) com o medicamento de referência, condição indispensável também para a comprovação da equivalência terapêutica entre o candidato a genérico e o medicamento de referência.

A equivalência terapêutica entre o genérico e o medicamento de referência possibilita a intercambialidade entre eles. Quando dois medicamentos são considerados equivalentes terapêuticos, assume-se que ambos vão apresentar a mesma eficácia e segurança ao serem administrados ao organismo, assim como o mesmo potencial para causar efeitos adversos.

Os estudos de Equivalência Farmacêutica destinam-se à avaliação da qualidade dos medicamentos por meio de análises *in vitro* comparativas entre o medicamento teste e o medicamento de referência e devem ser, necessariamente, realizados por laboratórios autorizados pela ANVISA.

O Centro de Equivalência Farmacêutica da Biocinese autorizado pela ANVISA é o Centro de Equivalência Farmacêutica 56 (EQFAR 56), responsável pela realização de ensaios *in vitro* que avaliam a equivalência entre os medicamentos genéricos ou similares. O EQFAR 56 está habilitado para realização de estudos de equivalência farmacêutica de medicamentos nas formas farmacêuticas líquidas, semi-sólidas e sólidas não estéreis.

A empresa também realiza testes de bioequivalência, que consiste na demonstração de que o medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência apresentam a mesma biodisponibilidade no organismo.

O estudo de bioequivalência envolve, basicamente, três etapas: Clínica, Analítica e Estatística. A etapa Clínica é responsável pela execução do Protocolo Clínico, e pela seleção e recrutamento dos voluntários. Nesta etapa, os voluntários são confinados em um hospital devidamente habilitado, o medicamento em estudo é administrado, e são realizadas coletas de sangue. Todo este processo é acompanhado por profissionais (médicos, farmacêuticos,

enfermeiros). As amostras de sangue são processadas e encaminhadas para a Etapa Analítica, onde é realizada a quantificação do fármaco nas amostras. A etapa Estatística, por sua vez, aplica um método apropriado para analisar os dados recebidos da etapa analítica e a partir destes resultados é que se definirá se o medicamento teste é bioequivalente em relação ao medicamento referência.

A empresa recentemente iniciou atividades de Bioisenção, ou seja, substituição dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (*in vivo*) por perfis de dissolução comparativos (*in vitro*).

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 37, de 3 de agosto de 2011 (BRASIL, 2011), os estudos de bioequivalência para genéricos e similares são dispensados para: a) soluções aquosas (parenterais, orais, otológicas, oftálmicas e as administradas como inalatórios orais ou sprays nasais com ou sem dispositivo), b) pós para reconstituição que resultem em soluções aquosas orais ou parenterais, c) gases, d) soluções oleosas parenterais que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e qualitativamente os mesmos excipientes presentes no medicamento de referência, em concentrações compatíveis com a função pretendida, e) medicamentos de uso oral que contenham fármacos destinados a ação local no trato gastrointestinal descritos e f) medicamentos de aplicação tópica, não destinados a efeitos sistêmicos, que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes bem estabelecidos para a forma farmacêutica, via de administração e em concentrações adequadas a função pretendida.

Além disso, é possível bioisentar as menores dosagens, quando o estudo de bioequivalência for realizado com a maior dosagem, e os perfis de dissolução para as dosagens forem semelhantes. Essa semelhança se dá pelo fato de que as formulações dessas dosagens são proporcionais e a farmacocinética é linear dentro do intervalo entre a maior e a menor dosagem.

A bioisenção das menores doses se aplica a medicamentos de liberação imediata, retardada ou prolongada de mesma forma farmacêutica, formulações proporcionais e produzidos pelo mesmo fabricante. Para medicamentos de liberação retardada e prolongada, há também a exigência de que sejam produzidos no mesmo local de fabricação.

A Biocinese presta serviços para indústrias e laboratórios que produzem medicamentos genéricos. Tal fato exige que todos os dados e resultados de estudos realizados pela empresa sejam sigilosos, não podendo ser divulgados ou compartilhados, a menos que o patrocinador do estudo autorize, ou que o estudo já tenha sido publicado.

2. OBJETIVOS

- **Geral:** O objetivo deste trabalho foi descrever os principais aspectos de estudos de equivalência farmacêutica.

- **Específicos:**

- Descrever testes como determinação de peso, dureza, friabilidade, identificação, desintegração, dissolução e perfil de dissolução, descrição, uniformidade de doses unitárias, teor do princípio ativo e densidade.

- Abordar as técnicas utilizadas: Espectrofotometria Ultravioleta, Visível (UV-Vis), Infravermelho Médio (MIR), Infravermelho Próximo (NIR) e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

- Abordar a aplicabilidade desses testes para as formas farmacêuticas: comprimidos não revestidos, revestidos com filme, com revestimento açucarado (drágeas) e cápsulas duras.

3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

A empresa escolhida para realização do estágio supervisionado obrigatório, requisito para obtenção do título de Tecnólogo em Biotecnologia, foi a Biocinese – Centro de Estudos Biofarmacêuticos LTDA, localizada na cidade de Toledo – PR. A Biocinese atua no mercado farmacêutico na execução de estudos de equivalência e bioequivalência farmacêutica.

As atividades referentes ao estágio foram realizadas no laboratório físico-químico, pertencente ao setor de Equivalência Farmacêutica da empresa. Primeiramente, antes do início das atividades no laboratório, toda a equipe da empresa, e principalmente do setor onde o estágio foi realizado, foi apresentada, assim como a apresentação da estagiária para todos. Além disso, houve acompanhamento para conhecer todos os outros setores e laboratórios, e as atividades desenvolvidas em cada um deles.

Posteriormente, como é de determinação da empresa, iniciou-se a leitura e estudo dos Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), que explicam e esclarecem a utilização dos equipamentos, bem como boas práticas de laboratório, manual de biossegurança e descarte correto dos resíduos gerados pela empresa. Também o estudo das Metodologias de Equivalência (MEQs) referentes a todas as análises e ensaios realizados no laboratório foi iniciado. Após a leitura de todos esses documentos, testes de aderência foram aplicados, para avaliar o entendimento e desempenho da colaboradora, a fim de me torna-la apta para realizar as atividades práticas.

As atividades desenvolvidas no laboratório envolveram preparo de meios de dissolução e desintegração, outras soluções, preparo de amostras de medicamentos, participação em análises de perfil de dissolução comparativo, teor, uniformidade de conteúdo, identificação, descrição, dureza, desintegração, friabilidade e peso médio, utilizando técnicas como Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e Espectrometria UV/Vis e Infravermelho, acompanhamento de validação parcial e total de métodos. Além disso, o auxílio com documentação, organização do retém de medicamentos, acompanhamento de registro e pós-registro de medicamentos, identificação de amostras e organização do laboratório e vidrarias também foram atividades realizadas.

A realização de dissoluções e perfis de dissolução comparativos envolvia, principalmente, a preparação do meio de dissolução, específico para cada medicamento, ajuste dos aparatos (pá ou cesta), cubas e parâmetros do dissolutor, bem como da temperatura. As coletas em tempos determinados, filtração das amostras, acondicionamento em piluleiros ou *vials* para posterior leitura também foram tarefas realizadas.

Todas as atividades foram desenvolvidas com o auxílio dos analistas do laboratório e com acompanhamento da líder do setor, também supervisora do estágio.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. FARMACOPEIA BRASILEIRA

A Farmacopeia Brasileira é o Código Oficial Farmacêutico do País, onde se estabelecem os requisitos mínimos de qualidade para fármacos, insumos, drogas vegetais, medicamentos e produtos para a saúde. Estabelece, também, requisitos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária e induzindo ao desenvolvimento científico e tecnológico nacional.

É elaborada por meio de projetos de pesquisa, em parceria com universidades credenciadas. Posteriormente, a Comissão da Farmacopeia Brasileira (CFB), nomeada pela ANVISA, homologa os trabalhos desenvolvidos. A publicação se dá por meio de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC), que oficializa a Farmacopeia para uso no território brasileiro. A publicação, a revisão e a atualização são, por força de obrigações regimentais, função da ANVISA.

Além da elaboração e atualização de métodos e monografias do compêndio oficial, a farmacopeia se dedica também à produção e certificação de substâncias químicas de referência (SQR) e padrões, elaboração de formulários nacionais, apoio e incentivo à formação e aperfeiçoamento de recursos humanos na área de controle de qualidade, apoio à pesquisa científica e tecnológica, dentre outras.

A 5ª Edição da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010), principal bibliografia utilizada neste trabalho, possui dois volumes. O primeiro trata dos métodos e testes gerais aplicados a medicamentos, especificações e exigências sobre reagentes, soluções, materiais e equipamentos a serem utilizados. O segundo volume é composto pelas monografias dos medicamentos, ou seja, especificações dos testes para cada fármaco.

4.2. MÉTODOS GERAIS APLICADOS A MEDICAMENTOS

Todos os testes foram feitos com os lotes dos medicamentos teste e referência, enviados pelas empresas clientes (patrocinadoras dos estudos).

4.2.1. DETERMINAÇÃO DE PESO

A determinação do peso é importante já que as fórmulas estão baseadas no peso das formas farmacêuticas, e influenciam na concentração do princípio ativo. Assim, por exemplo, um comprimido com menor dosagem não produzirá o efeito terapêutico esperado e, por outro lado, com maior dosagem pode acelerar o aparecimento de efeitos colaterais (RIBEIRO, 2007).

O teste se aplica a formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles e supositórios), formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes para dose unitária (pós estéreis, pós liofilizados, pós para injetáveis e pós para reconstituição de uso oral) e a formas farmacêuticas sólidas e semissólidas acondicionadas em recipientes para doses múltiplas (granulados, pós, géis, cremes, pomadas e pós para reconstituição).

Entretanto, durante o estágio, esse teste foi realizado para produtos em dose unitária, apenas para comprimidos, comprimidos revestidos com filme, comprimidos com revestimento açucarado e cápsulas duras. Assim, somente esses procedimentos serão abordados.

Na empresa onde foi realizado o estágio, as pesagens das formas farmacêuticas foram feitas em balanças analíticas.

4.2.1.1. Procedimento para produtos em dose unitária

Para produtos em dose unitária, o teste permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Para realizar o teste, é necessário determinar, previamente, o peso médio de unidades do lote.

4.2.1.1.1. Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme

Consiste na pesagem individual de 20 comprimidos de cada formulação (referência e teste), determinando o peso médio. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Especificação: O limite de variação permitido se o peso médio for menor ou igual a 80mg, é $\pm 10\%$, entre 80 e 250mg é $\pm 7,5\%$ e maior ou igual a 250mg é $\pm 5\%$.

4.2.1.1.2. *Comprimidos com revestimento açucarado (drágeas)*

Para drágeas, também é feita a pesagem individual de 20 unidades de cada formulação, determinando o peso médio. A diferença é que se pode tolerar até cinco unidades fora dos limites em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Especificação: Para essa forma farmacêutica, o limite de variação permitido quando o peso médio for menor ou igual a 25mg é $\pm 15\%$, maior que 25 até 150mg é $\pm 10\%$, entre 150 e 300mg é $\pm 7,5\%$ e maior que 300mg é $\pm 5\%$.

4.2.1.1.3. *Cápsulas duras*

Pesa-se, individualmente, também 20 unidades de cada formulação. Posteriormente, remove-se o conteúdo de cada uma, limpando adequadamente e pesando novamente. O peso médio do conteúdo das cápsulas é determinado pela média do peso do conteúdo de cada cápsula (que é a diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia). Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Especificação: Os limites de variação permitidos são: 10% quando o peso médio for menor que 300mg, e $\pm 7,5\%$ quando for maior ou igual a 300mg.

4.2.2. DETERMINAÇÃO DE RESISTÊNCIA MECÂNICA EM COMPRIMIDOS

Os testes de resistência mecânica, tais como dureza e friabilidade, constituem-se em elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. Estes testes visam demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por quedas ou fricção, ocorridas durante os processos de embalagem, armazenamento, transporte.

4.2.2.1. Teste de dureza

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um medicamento é importante, já que garante a integridade do comprimido, permitindo que ele suporte choques causados durante os processos pós-fabricação.

A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica, principalmente, a comprimidos não revestidos, e consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que mede a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo ou quebrá-lo. A força para quebrar o comprimido é medida em newtons (N), e indicada no leitor do equipamento.

Podem ser utilizados diferentes tipos de aparelhos, os quais diferem basicamente quanto ao mecanismo empregado para exercer a pressão. O equipamento utilizado no estágio foi o durômetro. A força é exercida mecanicamente e, à medida que a pressão aumenta, um pistão aplica determinada força sobre o comprimido, apoiado em base fixa. O aparelho é calibrado com precisão de 1 N.

O teste é realizado com 10 comprimidos de cada formulação, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos são testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerar a forma, presença de ranhura e gravação). O resultado do teste é informativo e expresso como a média dos valores obtidos nas determinações.

4.2.2.2. Teste de friabilidade

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos.

O teste consiste na pesagem, com exatidão, de um número determinado de comprimidos, submetê-los à ação do aparelho e retirá-los depois de efetuadas 100 rotações (25rpm por 4 minutos). Após a remoção de qualquer resíduo de pó dos comprimidos, eles são novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido.

O friabilômetro (FIGURA 1) consiste de um cilindro rotativo, que gira em torno de seu eixo. Uma das faces do cilindro é removível. Os comprimidos são recolhidos a cada volta do cilindro por uma projeção curva que se estende do centro à parede externa do cilindro, e que lança os comprimidos em queda livre, repetidas vezes.

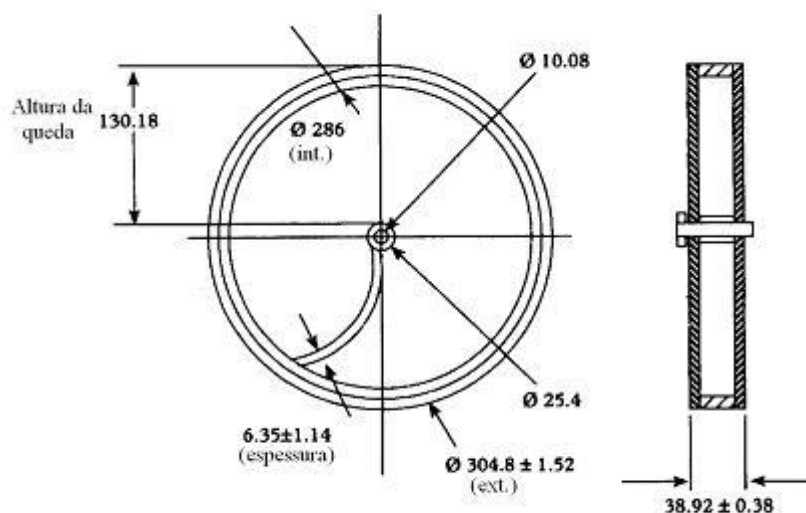


Figura 1 - Aparelho para teste de friabilidade (friabilômetro).

Fonte: Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, 2010.

Para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65 g, exige-se a utilização de 20 comprimidos de cada formulação. Para comprimidos com peso médio superior a 0,65 g, utiliza-se 10 comprimidos. A diferença entre o peso inicial e o peso final (perda) deve ser igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia. Se o resultado for duvidoso ou se a perda for superior ao limite especificado, o teste deve ser repetido por mais duas vezes, considerando-se, na avaliação, o resultado médio das três determinações.

4.2.3. TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

A desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou

invólucros de cápsulas. Consideram-se, também, como desintegradas as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável.

A importância do teste está no fato de que a desintegração afeta diretamente na absorção, biodisponibilidade e ação do fármaco. É necessário, portanto, para que o princípio ativo fique disponível e exerça sua função terapêutica, que a forma farmacêutica se desintegre em partículas menores, aumentando a superfície de contato com o meio.

O teste de desintegração se aplica a comprimidos não revestidos, revestidos com filme, drágeas, comprimidos com revestimento entérico, comprimidos sublinguais, comprimidos solúveis, comprimidos dispersíveis, cápsulas duras e cápsulas moles, supositórios e óvulos. O teste não se aplica a pastilhas e comprimidos ou cápsulas de liberação controlada (prolongada). Permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas.

A aparelhagem para o teste consiste de sistema de cestas e tubos (FIGURA 2), de recipiente apropriado para o líquido de imersão (um béquer com capacidade de 1 litro), de termostato, e de mecanismo para movimentar verticalmente a cesta e os tubos no líquido de imersão, com frequência constante. Os movimentos ascendente e descendente deverão ter a mesma velocidade e a mudança do sentido do movimento deve ser suave.

A cesta consiste em seis tubos de acrílico transparente, abertos em ambos os lados, que são mantidos verticalmente. Na face externa inferior de cada disco, encontra-se uma tela de arame de aço inoxidável.

Para o teste de desintegração de cápsulas, uma tela de arame de aço inoxidável, semelhante àquela adaptada ao disco inferior da cesta, ou outro dispositivo adequado pode ser adaptado à face externa do disco superior para evitar que as cápsulas escapem dos tubos durante o teste.

As partes que constituem a cesta são montadas e mantidas firmemente unidas mediante eixo metálico central, que possui um dispositivo para fixar a cesta ao mecanismo que produz o movimento vertical do sistema. Quando indicado, deve ser adicionado em cada tubo da cesta um disco cilíndrico de material transparente adequado, sendo que todas as suas superfícies são lisas. O desenho e montagem da cesta podem variar desde que as especificações para os tubos e abertura das telas sejam mantidas.

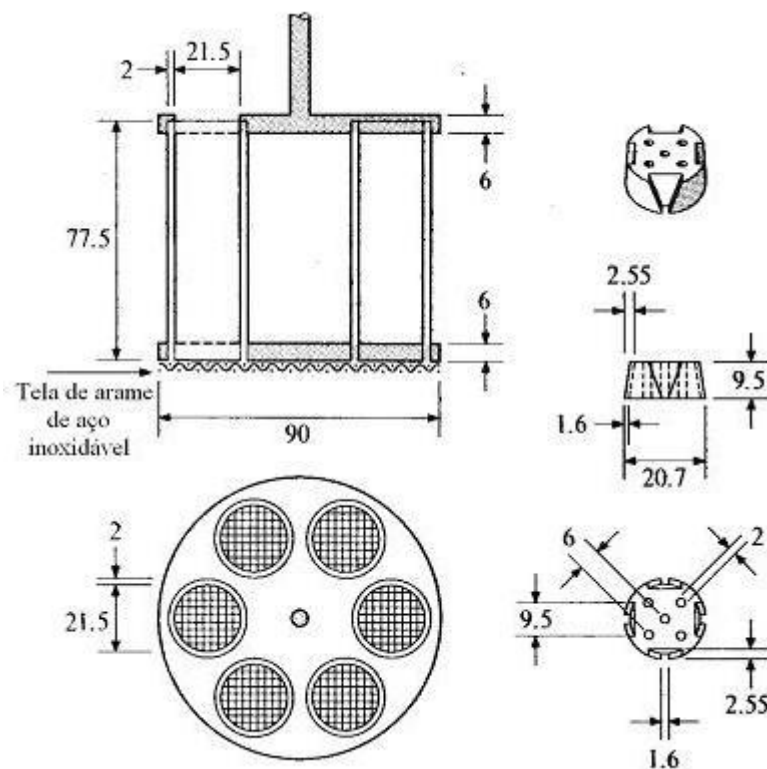


Figura 2 - Aparelho para teste de desintegração de comprimidos e cápsulas (dimensões em mm). **Fonte:** Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, 2010.

Apesar de ser aplicável a várias formas farmacêuticas, durante o estágio o teste foi realizado apenas para comprimidos não revestidos, revestidos com filme e drágeas. Portanto, apenas esses procedimentos serão abordados.

4.2.3.1. Comprimidos não revestidos

Consiste na utilização de seis comprimidos, sendo cada um, colocado em um dos seis tubos da cesta e adicionando um disco a cada tubo. Aciona-se o aparelho, utilizando água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão, a menos que outro líquido seja especificado na monografia do medicamento. Ao final do intervalo de tempo especificado, o equipamento é desligado, cessando o movimento da cesta. Observa-se, então, o material em cada um dos tubos. Todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados. Se os comprimidos não se desintegrarem devido à aderência aos discos, é preciso repetir o teste com seis outros comprimidos, sem a utilização dos discos. Ao final do teste, todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a

desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos, a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual.

4.2.3.2. Drágeas ou comprimidos revestidos com filme

Assim como para comprimidos não revestidos, utilizam-se seis comprimidos no teste, colocados em cada um dos seis tubos da cesta. Os discos são colocados em cada tubo e aciona-se o aparelho, utilizando água mantida a 37 ± 1 °C, como líquido de imersão. Ao final do intervalo de tempo especificado, deve-se cessar o movimento da cesta e observar o material em cada um dos tubos. Se os comprimidos não estiverem completamente desintegrados, testar outros seis comprimidos, substituindo a água por ácido clorídrico 0,1 M, mantido a 37 ± 1 °C, como líquido de imersão. Ao final do intervalo de tempo especificado, cessar o movimento da cesta e observar o material em cada um dos tubos. Todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados. Se os comprimidos não se desintegrarem devido à aderência aos discos, deve-se também repetir o teste com seis outros comprimidos, sem utilizar os discos. Ao final do teste, todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos revestidos com filme é de 30 minutos, e para drágeas é de 60 minutos, a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual.

4.2.4. *TESTE E PERFIL DE DISSOLUÇÃO*

4.2.4.1. Teste de dissolução

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo. O teste se destina a demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos, cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido.

4.2.4.1.1. *Aparelhagem*

O aparelho de dissolução consiste de um sistema de três componentes:

- Recipientes abertos de forma cilíndrica e fundo hemisférico (cubas), que no caso do laboratório físico-químico da Biocinese eram feitos em vidro boro silicato, com capacidade para um litro cada.
- Hastes em aço inoxidável para prover agitação do meio, que podem apresentar sob duas formas: cestas (Método 1) ou pás (Método 2) (FIGURAS 3 e 4).
- Um motor que possibilita ajustar a velocidade de rotação da haste.

As cubas são imersas em banho de água termostatizado, de material transparente e tamanho adequado. O aparelho deve ser isento de qualquer fonte de vibração, inclusive externa, que possa influir na hidrodinâmica do sistema. De preferência, o aparelho deve possibilitar a visualização das amostras e dos agitadores durante o teste.

4.2.4.1.2. *Método 1: Cestas*

Quando especificado na monografia, utiliza-se como agitador uma haste de aço inoxidável, em cuja extremidade se adapta uma cesta do mesmo material (FIGURA 3). A amostra deve ser colocada dentro da cesta seca, antes do início do teste.

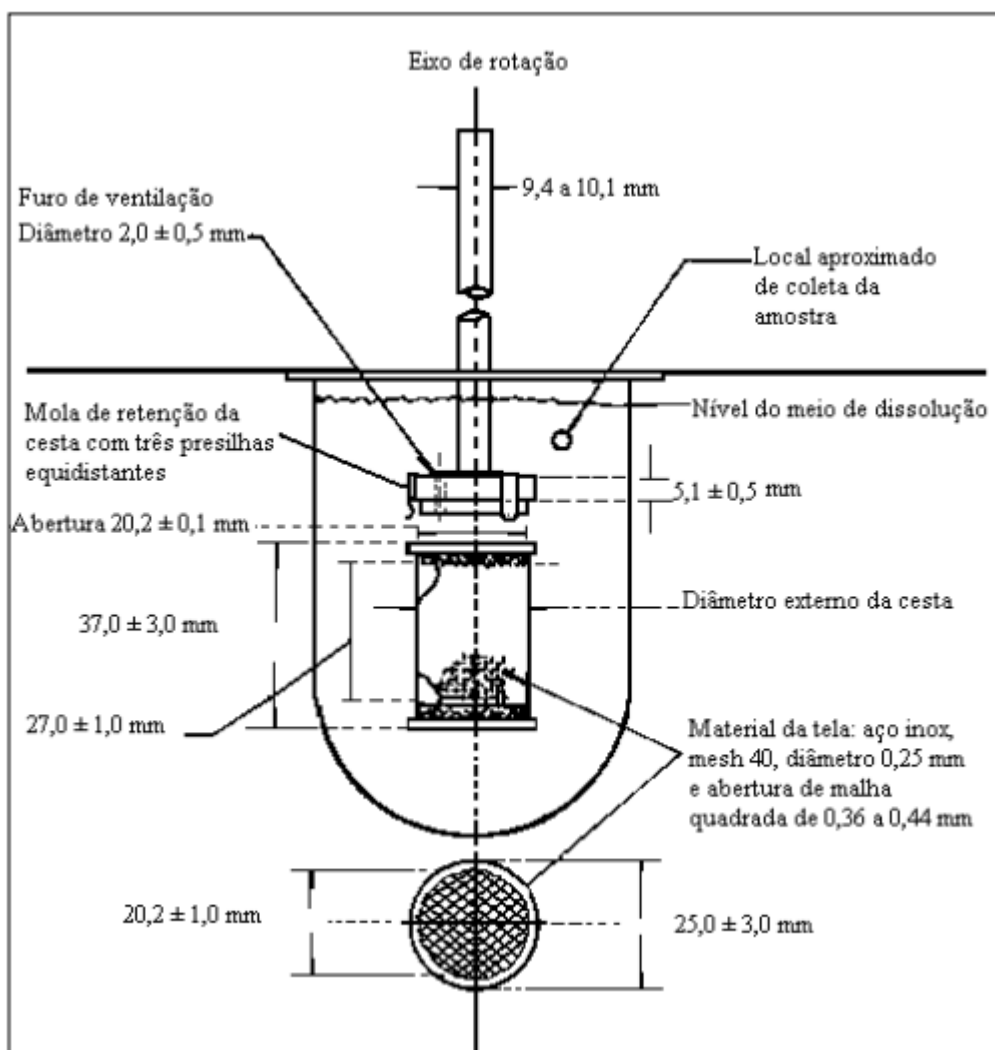


Figura 3 - Método 1 (Cestas). A cesta e a cuba não estão na mesma proporção.

Fonte: Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, 2010.

4.2.4.1.3. Método 2: Pás

Quando especificado na monografia, deve-se utilizar como agitador uma haste de aço inoxidável, revestida ou não de material inerte, cuja extremidade apresenta a forma de pá (FIGURA 4), capaz de girar suavemente e sem desvio de eixo durante o tempo e velocidade especificados na monografia correspondente. A amostra é adicionada, sempre que possível, antes do início do teste. Porém, no caso do dissolutor utilizado durante o estágio, havia um compartimento onde as amostras eram colocadas e, quando a agitação era iniciada, acionava-se um dispositivo que depositava os comprimidos na cuba.

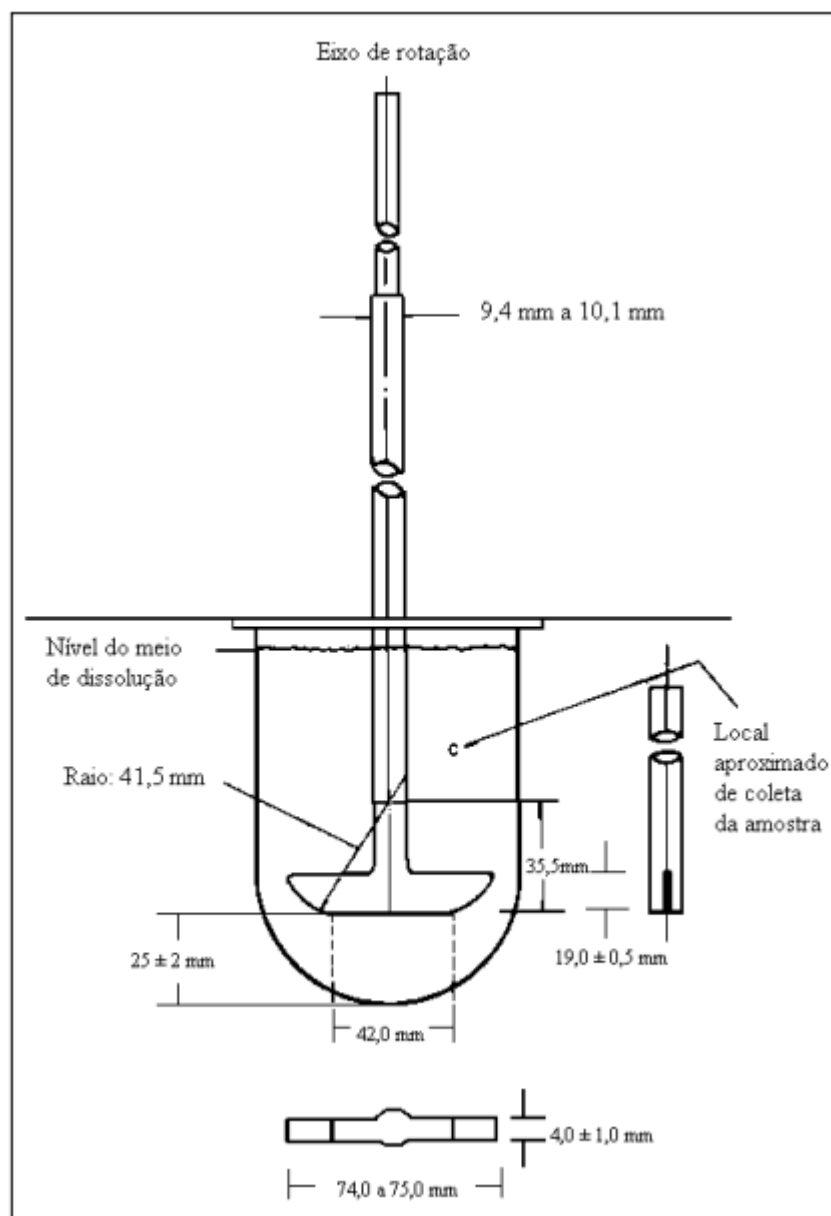


Figura 4 - Método 2 (Pás). A pá e a cuba não estão na mesma proporção.

Fonte: Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, 2010.

Há ainda um terceiro método, de cilindros alternantes, que requer outros tipos de aparelhagem. Esse método não foi realizado durante o referido estágio, não sendo, portanto, abordado nessa revisão.

4.2.4.1.4. Meio de dissolução

O meio de dissolução a ser utilizado é especificado na monografia do produto, previamente desgaseificado por procedimento conveniente, quando necessário, para evitar a formação de bolhas que possam interferir na velocidade de dissolução a ser medida. Quando o

meio de dissolução for solução tampão, o pH deve ser ajustado a $\pm 0,05$ unidades do valor do pH especificado na monografia do produto.

4.2.4.1.5. *Tempo de dissolução*

Quando um único tempo for especificado na monografia do produto, ele representa o tempo máximo dentro do qual deve ser dissolvida a quantidade mínima, em porcentagem, de substância ativa nela estabelecida. Quando mais de um tempo for especificado na monografia, devem ser tomadas alíquotas, adequadamente medidas, ao final de cada tempo indicado.

4.2.4.2. Procedimento geral para os métodos 1 e 2

Primeiramente, é preciso montar e verificar a aparelhagem conforme as especificações, a fim de reduzir, ao mínimo, fatores que alterem significativamente a hidrodinâmica do sistema (desvio de eixo, vibração, etc.). Adiciona-se o volume medido do meio de dissolução especificado na monografia do produto, convenientemente desgaseificado, caso necessário, ao recipiente da aparelhagem de dissolução. A temperatura do meio deve ser mantida a $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$.

No caso do Método 1, coloca-se a amostra dentro da cesta seca. No caso do Método 2, coloca-se a amostra dentro do compartimento do dissolutor para posterior acionamento do dispositivo. Durante a execução da dissolução, uma distância de 25 ± 2 mm deve ser mantida entre o extremo inferior do aparato (pá ou cesta) e o fundo interno do recipiente que contém o meio de dissolução. Em ambos os casos, é necessário observar formação de bolhas na superfície das amostras, quando em contato com o meio de dissolução e verificar sua influência no resultado. A agitação é iniciada, conforme velocidade pré-fixada. Em intervalo(s) de tempo especificado(s) na monografia do produto, retira-se alíquota(s) através de coletores, na região intermédia entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior do cesto ou pás. Durante a retirada da alíquota, a agitação é mantida. Quando necessário, as amostras são filtradas. Os filtros empregados devem ser inertes, não adsorver porção significativa do fármaco e possuir porosidade adequada. De acordo com o especificado na monografia do produto, o volume de amostra retirado pode ou não ser repostado. Se necessária a reposição, o mesmo meio de dissolução aquecido a 37 °C deve ser utilizado. Caso a reposição do meio de dissolução não seja realizada, a correção do volume deve ser feita para os

cálculos. Após filtração e diluição (quando necessário) da alíquota, a quantificação do fármaco é efetuada mediante a técnica indicada na monografia do produto.

A dissolução de cápsulas pode não ser satisfatória, pois podem ocorrer ligações cruzadas na gelatina da cápsula, fazendo com que ela se solidifique. Nesse caso, deve-se repetir o teste da seguinte forma: quando o meio de dissolução for água ou tampão com pH inferior a 6,8, utilizar o mesmo meio de dissolução especificado com adição de pepsina purificada. Para meio de dissolução com pH igual ou superior a 6,8, adicionar pancreatina.

Para formas farmacêuticas de liberação retardada, o procedimento é diferente. Isso se deve ao fato de que essas formas farmacêuticas são gastro-resistentes, destinadas a resistir ao fluido gástrico e liberar sua substância ativa no fluido intestinal. São necessários dois estágios durante a dissolução: um estágio ácido e outro estágio tampão. Esse procedimento possui dois métodos. Um consiste na substituição do meio de dissolução ácido pelo meio tampão. O outro consiste na adição de meio tampão concentrado ao meio ácido (MARCOLONGO, 2003).

Durante o estágio, não foi realizada dissolução de formas farmacêuticas de liberação prolongada, e nem retardada. Assim, os procedimentos não serão detalhados.

4.2.4.3. Critérios de aceitação para formas farmacêuticas de liberação imediata

O produto cumpre o teste se os resultados atenderem às especificações descritas abaixo ou àquelas descritas na monografia individual.

Nesse teste, é possível a realização de três estágios. Para cada um, há especificações a serem atendidas, para comprovar a necessidade ou não de realização do próximo estágio.

Nas especificações, o termo Q corresponde à quantidade dissolvida de fármaco, especificada na monografia individual, expressa como porcentagem da quantidade declarada. Os valores 5%, 15% e 25% também representam porcentagens da quantidade declarada.

Estágio 1 (E1): São testadas seis unidades. Se cada unidade, individualmente, apresentar resultado igual ou maior do que $Q + 5\%$, o produto está em conformidade com o especificado, não sendo necessário efetuar o Estágio E2.

Estágio 2 (E2): Caso o critério para o Estágio E1 não seja atendido, é preciso repetir o teste com mais seis unidades. Se a média das doze unidades testadas (Estágios E1 e E2) é maior ou igual a Q e, se nenhuma das unidades testadas apresentar resultado inferior a $Q -$

15%, o produto está em conformidade com o especificado, não sendo necessário efetuar o Estágio E3.

Estágio 3 (E3): Caso o critério para o Estágio E2 ainda não seja atendido, o teste é repetido com mais 12 unidades. Se a média das 24 unidades testadas (Estágios E1, E2 e E3) é maior ou igual a Q, no máximo duas unidades apresentam resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresentar resultado inferior a $Q - 25\%$, o produto está em conformidade com o especificado. Caso o critério para o Estágio E3 ainda não seja atendido, o produto é considerado insatisfatório, reprovando no teste.

4.2.4.4. Perfil de dissolução

O perfil de dissolução pode ser definido como um ensaio *in vitro* que permite a construção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo, empregando-se, geralmente, as condições estabelecidas no teste de dissolução.

A comparação de perfis de dissolução é útil nos casos em que se deseja conhecer o comportamento de dois produtos antes de submetê-los a ensaios de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, para isentar as menores dosagens desses estudos e nos casos de alterações pós-registro.

Nesta comparação avalia-se a curva como um todo empregando método modelo independente. Um método modelo independente simples é aquele que emprega um fator de diferença (f1) e um fator de semelhança (f2). O fator f1 calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis. O fator f2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis (RDC n. 31, 2010 e RE n. 310, 2004).

4.2.4.4.1. Procedimento

O perfil de dissolução é determinado com ambos os medicamentos, teste e referência, empregando doze unidades de cada. A escolha dos métodos (cesta ou pá) depende da monografia do fármaco ou de especificações do patrocinador do estudo. O ajuste da temperatura, dos aparatos (pá, cesta, coletores), do pH do meio, e dos parâmetros do equipamento (rotação, tempo) são muito importantes para que a análise seja satisfatória.

É necessário empregar, no perfil de dissolução, no mínimo cinco pontos de coleta. Os intervalos de tempo são descritos pelo patrocinador, ou estabelecidos no desenvolvimento e validação da metodologia.

4.2.4.4.2. Critérios de aceitação

No período referente ao estágio, os perfis de dissolução só foram realizados com formas farmacêuticas de liberação imediata, sendo essas, abordadas e avaliadas quanto aos critérios.

Para que haja a aprovação do medicamento, no perfil de dissolução, considerando teste e referência, as formas farmacêuticas devem atender às seguintes especificações:

- Se a liberação for muito rápida, ou seja, dissolver no mínimo 85% do ativo em 15 minutos, os fatores f1 e f2 perdem o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-los. Nesses casos, deve-se comprovar a rápida dissolução dos produtos, realizando coletas em menores intervalos de tempo.
- Se a liberação for rápida, ou seja, dissolver 85% do ativo só em 30 minutos de teste, deve-se considerar f2 (fator de semelhança), no mínimo em 3 pontos de coleta, sendo que esse deve estar entre 50 e 100.

Além disso, o coeficiente de variação ou desvio padrão relativo (DPR) das médias de 40% dos primeiros pontos de coleta, não deve ser superior a 20%, e dos demais, não deve ser superior a 10%.

4.2.5. IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação de substâncias farmacêuticas foi feito comparando o comportamento da SQR do fármaco com a amostra teste, e pode ser realizado por espectrofotometria ou por cromatografia. Durante o referido estágio, não foi realizado o teste utilizando essas técnicas, apenas foram preparadas as amostras de medicamentos para posterior análise pelos analistas do laboratório. Portanto, apenas serão abordados aspectos gerais dessas técnicas, não aprofundando os procedimentos em si.

4.2.5.1. Identificação por espectrofotometria

As regiões do espectro utilizadas para identificação são a ultravioleta (UV), a visível (VIS), o infravermelho médio (MIR) e o infravermelho próximo (NIR).

De maneira geral, a espectrofotometria nas regiões UV/VIS requer soluções com concentração na ordem de 10µg/mL da substância, enquanto que para o MIR e NIR são necessárias concentrações na ordem de 100mg/mL. Apesar de mais sensíveis, os espectros obtidos nas regiões do UV/VIS apresentam menor especificidade quando comparados com os espectros na região do MIR. Quando possível deve ser feita a comparação do espectro obtido frente ao espectro da substância química de referência.

4.2.5.1.1. UV/Vis

Diversas monografias incluem espectros de absorção no ultravioleta como prova de identificação. Nestes casos, haverá especificação da extensão da varredura, solvente, concentração da solução e espessura da cubeta. Alguns fármacos requerem o uso de padrões de referência. As leituras de padrão e amostra são efetuadas simultaneamente e em condições idênticas quanto a comprimento de onda, tamanho de cubeta, etc.

Para a caracterização utilizando a espectrofotometria UV/VIS, o fármaco é dissolvido utilizando solvente apropriado. Muitos solventes são apropriados incluindo água, alcoóis, éteres e soluções ácidas e alcalinas diluídas. Deve-se observar para que os solventes não absorvam na região espectral que está sendo utilizada.

4.2.5.1.2. Infravermelho médio (MIR)

A espectrofotometria no MIR é um ensaio de identificação por excelência sendo capaz de diferenciar substâncias com diferenças estruturais. Das três regiões do infravermelho, a média é a mais empregada para fins de identificação.

Os espectros de transmissão de amostras sólidas são obtidos a partir da sua dispersão em óleo mineral ou mediante a preparação de pastilhas de haletos de potássio e sódio.

4.2.5.1.3. Espectrofotometria no Infravermelho próximo (NIR)

A quantificação através da espectrofotometria no NIR pode ser realizada utilizando dados obtidos de um método de referência ou a partir de um conjunto de calibração com amostras de composição conhecida. Os espectros podem ser obtidos utilizando os modos de transmissão e reflexão com o auxílio de acessórios adequados. Num primeiro momento os dados espectrais são tratados através de transformações matemáticas com o objetivo de reduzir fontes de variações indesejadas antes da etapa de calibração.

4.2.5.2. Identificação por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

A cromatografia a líquido de alta eficiência (CLAE) é uma técnica de separação fundamentada na distribuição dos componentes de uma mistura entre duas fases imiscíveis, a fase móvel, líquida, e a fase estacionária, sólida, contida em uma coluna cilíndrica. As separações são alcançadas por partição, adsorção, troca iônica, exclusão por tamanho ou interações estereoquímicas, dependendo do tipo de fase estacionária utilizada.

A maioria das análises farmacêuticas está baseada no método de separação por partição e devem ocorrer em tempo curto de análise. Vários fatores químicos e físico-químicos influenciam na separação cromatográfica, os quais dependem da natureza química das substâncias a serem separadas, da composição e vazão da fase móvel, da composição e área superficial da fase estacionária.

O equipamento utilizado consiste em um reservatório que contém a fase móvel, uma bomba com a finalidade de impelir a fase móvel pelo sistema cromatográfico, um injetor para introduzir a amostra no sistema, uma coluna cromatográfica, um detector e um dispositivo de captura de dados, como um software, integrador ou registrador. Além de receber e enviar informações para o detector, softwares são utilizados para controlar todo o sistema cromatográfico, proporcionando maior operacionalidade e logística de análise. O detector mais utilizado é o UV/Vis.

4.2.6. TEOR DO PRINCÍPIO ATIVO

O doseamento do princípio ativo dos medicamentos é um teste muito importante, podendo ser realizado por titulação clássica de neutralização, espectrofotometria ou cromatografia.

Os procedimentos para esse teste são descritos na monografia de cada fármaco, assim como especificações, preparo das amostras e critérios de aceitação. A especificação mais comum é de que a quantidade de princípio ativo deve estar entre 90 e 110% da quantidade declarada, dependendo da monografia do produto.

Durante o estágio, o teste não foi realizado, apenas a preparação das amostras, com auxílio dos analistas do laboratório. A preparação das amostras consistia, basicamente, na trituração de 20 comprimidos de cada formulação, adição de solventes e diluições.

O fato de o teor ser preparado e analisado a partir de um *pool* de 20 comprimidos, requer que se faça um doseamento individual (de cada unidade), pois nesse *pool*, pode ser que haja unidades com concentrações muito baixas, ou muito altas, comprometendo o efeito terapêutico. Para tanto, realiza-se o teste de uniformidade de doses unitárias.

4.2.7. UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. As especificações deste teste se aplicam às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, o teste se aplica, individualmente, a cada componente ativo do produto.

A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos: Variação de peso e Uniformidade de Conteúdo. A aplicação de cada método considerando forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco segue os critérios:

- Para comprimidos não revestidos ou revestidos com filme e cápsulas duras (análises mais comuns), faz-se a uniformidade por variação de peso quando a dose do fármaco

é $\geq 25\text{mg}$ ou se a proporção do fármaco é $\geq 25\%$. Por outro lado, se a dose é $< 25\text{mg}$ ou a proporção é $< 25\%$, a uniformidade é feita através da uniformidade de conteúdo.

O método de Uniformidade de Conteúdo para preparações em doses unitárias baseia-se no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de um número de doses unitárias para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites especificados. O método de Uniformidade de Conteúdo pode ser aplicado em todos os casos.

O método de Variação de peso pode ser aplicado a soluções acondicionadas em recipientes para dose única e em cápsulas moles; sólidos (incluindo pós, grânulos e sólidos estéreis) acondicionados em recipientes para dose única que não contêm outras substâncias adicionadas, sejam elas ativas ou inativas; sólidos (incluindo sólidos estéreis) acondicionados em recipientes para dose única, contendo ou não substâncias ativas ou inativas adicionadas, que tenham sido reparados a partir de soluções homogêneas liofilizadas nos recipientes finais, e sejam rotulados de modo a indicar este modo de preparação; cápsulas duras, comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, contendo 25mg ou mais da substância ativa compreendendo 25% ou mais, em peso, da dose unitária ou, no caso de cápsulas duras, o conteúdo da cápsula, exceto que a uniformidade de outras substâncias ativas presentes em menores proporções deve ser demonstrada pelo método de Uniformidade de Conteúdo.

O método de Uniformidade de Conteúdo é exigido para todas as formas farmacêuticas que não atendem às condições especificadas para aplicação do método de Variação de peso.

A especificação mais comum para o teste é a de que, cada dose, deve apresentar quantidade de 85 a 115% do teor para ser aprovada.

4.2.8. DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE DE MASSA E DENSIDADE RELATIVA

Densidade de massa (ρ) de uma substância é a razão de sua massa por seu volume a 20 °C, e a densidade relativa de uma substância é a razão de sua massa pela massa de igual volume de água, ambas a 20 °C, a qual pode ser determinada através de picnômetro, balança hidrostática ou densímetro. No laboratório onde foi realizado o estágio, utilizou-se o picnômetro.

4.2.8.1. Picnômetro

Utiliza-se picnômetro limpo e seco, com capacidade de, no mínimo, 5 mL previamente calibrado. A calibração consiste na determinação da massa do picnômetro vazio e da massa de seu conteúdo com água, recentemente destilada e fervida.

A amostra é transferida para o picnômetro e a temperatura é ajustada para 20 °C. Se necessário, remove-se o excesso da substância, e o picnômetro com a amostra é pesado. O peso da amostra é obtido pela diferença de massa do picnômetro cheio e vazio. A densidade relativa é calculada, determinando a razão entre a massa da amostra líquida e a massa da água, ambas a 20 °C. Utiliza-se a densidade relativa para calcular a densidade de massa (ρ). Esse cálculo era feito através do programa Excel, sendo que as planilhas já eram adequadas com as fórmulas necessárias.

4.2.9. DESCRIÇÃO

Além dos testes já mencionados, descritos na Farmacopeia Brasileira, realiza-se, no laboratório físico-químico da Biocinese, uma análise descritiva da forma farmacêutica. A análise é visual e envolve parâmetros como: tipo do comprimido (simples, revestido), cor, formato (circular, oblongo, triangular, quadrado), presença ou ausência de sulcos, presença ou ausência de inscrições, e dimensões (largura, comprimento, diâmetro e espessura). Para soluções orais, há ainda o parâmetro homogeneidade.

Para verificação das dimensões de maneira precisa, utiliza-se um instrumento de medição denominado paquímetro, cuja construção foi baseada numa régua com graduação em milímetros, dotada de um bico fixo de medição e um cursor, constando das escalas secundárias, do bico de medição móvel, e um parafuso de fixação (FRANCO, 2010).

4.3. ESTUDOS DE CASO

Análises de qualidade que assegurem a equivalência farmacêutica entre medicamentos referência e similares são imprescindíveis. O intuito da maioria dos trabalhos já publicados é a realização dos ensaios descritos para equivalência farmacêutica, conforme legislação vigente no país, a fim de verificar a qualidade desses medicamentos. Os ensaios devem

cumprir com as especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira ou, na sua ausência, pelos demais códigos autorizados, ou ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade.

PUGENS e colaboradores (2008) estudaram o controle de qualidade e a equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril, levando em consideração os critérios estabelecidos pela United States Pharmacopeia (USP). Os resultados foram muito satisfatórios, em especial, quanto ao ensaio de teor. Os resultados para os desvios padrões e coeficientes de variação foram baixos e a exatidão foi alta para todas as amostras. A diferença entre o teor do medicamento referência e o de cada piloto, em suas diferentes concentrações, foi muito pequena, com coeficiente de variação máximo de 3,84%. Todas as amostras mantiveram-se dentro do limite estabelecido USP entre 90 e 100%.

Para o estudo de dissolução, foram obtidos resultados bastante satisfatórios para as três apresentações em estudo, estando os mesmos de acordo com as exigências da USP. De acordo com as especificações, não menos que 80% do captopril precisam ser liberados em até 30 minutos. De acordo com este parâmetro de qualidade, todas as apresentações demonstraram que são adequadas para aprovação. Além disso, as diferenças entre as quantidades dissolvidas do medicamento de referência e de cada piloto, em suas diferentes concentrações foram pequenas, com máximo de 5,15%.

Outro resultado importante foi obtido pela comparação dos perfis de dissolução das formulações teste e referência. O grau de semelhança indicou que, *in vitro*, as formulações apresentam comportamento semelhante quanto à liberação do princípio ativo no meio. Houve dissolução de 90% do fármaco já em menos de 5 minutos, não havendo a necessidade de calcular os fatores de diferença (f1) e semelhança (f2). Os resultados obtidos demonstraram que o medicamento teste captopril em três apresentações apresentou-se equivalente ao medicamento referência correspondente.

Outro estudo foi realizado por FERNANDES e colaboradores (2003), que além da equivalência farmacêutica, fizeram a validação de metodologia para doseamento de comprimidos de lamivudina 150 mg. O método proposto para o doseamento, cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), mostrou precisão, exatidão, linearidade e especificidade.

Os resultados encontrados para o teste de determinação de peso demonstraram que apenas um lote apresentou quatro unidades com desvio, em relação ao peso médio, superior ao tolerado e todos os outros lotes estavam adequados. A dureza estava adequada em todos os lotes analisados, indicando boa resistência dos comprimidos durante os processos de embalagem, armazenamento e transporte. Três lotes apresentaram teor de umidade superior ao máximo permitido, o que pode contribuir para a degradação do fármaco. Todos os lotes

submetidos ao teste de desintegração estavam adequados, estando completamente desintegrados ao final de 60 minutos. O teor de lamivudina nos comprimidos estava dentro da faixa especificada em todos os lotes, com valores próximos de 100%. A uniformidade do conteúdo de lamivudina estava entre 85% e 115% em todas as unidades testadas, e em todos os lotes, o desvio padrão relativo foi baixo. Os cromatogramas da lamivudina padrão secundário e comprimidos possuem o mesmo perfil e tempos de retenção próximos.

Os comprimidos de lamivudina são de liberação imediata, ou seja, devem apresentar alta porcentagem de dissolução em poucos minutos. No entanto, isto não ocorreu para todos os lotes. Os lotes do medicamento referência foram bastante similares entre si apresentando cedência de cerca de 96% em 5 minutos. Para três dos lotes, os perfis foram um pouco mais diferenciados, com dissolução mais lenta em relação ao produto referência. No entanto, ao final do teste, a quantidade dissolvida foi similar. Porém, os lotes de um dos produtos não foram similares entre si e apresentaram baixa dissolução, não possuindo qualidade adequada para o consumo humano.

BORTOLUZI E LAPORTA (2008) estudaram a equivalência farmacêutica e os perfis de dissolução comparativos de quatro medicamentos similares contendo cimetidina.

No teste de identificação, os espectros da substância química de referência (SQR) e das amostras, obtidos por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, apresentaram absorbâncias semelhantes, concluindo-se que era o mesmo princípio ativo. Para determinação de peso, todas as amostras estavam adequadas com o teste, sendo que os limites de variação não excederam o permitido. As amostras também estavam de acordo com as especificações do teste de desintegração, sendo que o tempo máximo foi de 10 minutos. Todos os medicamentos analisados cumpriram com as especificações dos testes de dureza e friabilidade (o valor máximo de perda foi de 0,2%). O teste de uniformidade de doses foi atendido por todos os medicamentos no primeiro estágio, que aprova teores do princípio ativo entre 85% e 115% e desvio padrão relativo menor do que 6%. Na dissolução, o comprimido referência e três dos similares foram aprovados no primeiro estágio (E1), e um deles não atendeu nem às especificações do estágio 2 (E2) e nem do 3 (E3), sendo reprovado no teste. Todos os medicamentos também foram aprovados no teste de teor/doseamento, atendendo às especificações do teste (90% a 110% da quantidade declarada).

Além disso, no perfil de dissolução, o medicamento referência e três dos similares foram semelhantes entre si, liberando mais de 85% do fármaco em 15 minutos. Apenas um deles não apresentou o mesmo comportamento. Todos os perfis apresentaram DPR inferior a

20%, nos primeiros 15 minutos, e inferior a 10%, após os 15 minutos, cumprindo com as determinações da RE 310.

Assim, três dos similares testados eram equivalentes farmacêuticos do medicamento referência, pois foram aprovados em todos os testes a que foram submetidos. Porém, um dos similares foi reprovado por não apresentar o mesmo comportamento que o referência no perfil de dissolução, fato que compromete a intercambialidade.

5. CONCLUSÃO

Os testes abordados nessa revisão bibliográfica são de grande importância para estudos de Equivalência Farmacêutica, que visam aprovar e estabelecer genéricos e similares, antes de submetê-los à Bioequivalência. A Equivalência Farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica, fazendo tal avaliação por meio de testes *in vitro*.

Os principais testes que integram os estudos de Equivalência Farmacêutica são descritos em Farmacopeias, que compõem métodos gerais aplicados a medicamentos, e monografias específicas para cada fármaco. Os estudos envolvem métodos como: descrição, identificação, desintegração, dureza, friabilidade, dissolução e perfil de dissolução comparativo, uniformidade de doses unitárias, determinação de peso médio, determinação de volume, determinação da densidade de massa e densidade relativa, entre outros. A aplicabilidade dos testes é de acordo com a forma farmacêutica, dose ou proporção do fármaco.

A aprovação dos medicamentos como equivalentes farmacêuticos depende do seu desempenho nos testes, que deve atender a critérios de aceitação descritos na Farmacopeia, ou às especificações descritas e estabelecidas pelo patrocinador do estudo.

Portanto, o referido estágio foi de fundamental importância para o aprendizado, agregando conhecimento acerca dos métodos utilizados para os estudos e controle de qualidade de medicamentos, assim como aprimoramento das técnicas estudadas durante a graduação. Além disso, a experiência de trabalhar em uma empresa, convivendo com os problemas a serem solucionados diariamente, e o convívio com demais analistas, líderes e colaboradores, contribuiu positivamente para o desenvolvimento profissional.

6. REFERÊNCIAS

6.1. REFERÊNCIAS CONSULTADAS

BIOCINESE – Centro de Estudos Biofarmacêuticos. **Bioequivalência**. Disponível em: <<http://www.biocinese.com.br/company/bioequivalence>> Acesso em: 08 jun. 2013.

BIOCINESE – Centro de Estudos Biofarmacêuticos. **Equivalência**. Disponível em: <<http://www.biocinese.com.br/company/equivalence>> Acesso em: 08 jun. 2013.

BIOCINESE - Centro de Estudos Biofarmacêuticos. **Perguntas frequentes**. Disponível em: <http://www.biocinese.com.br/faqs/question_frequently> Acesso em: 06 jun. 2013.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos de referência**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+de+referencia>> Acesso em: 22 jun. 2013.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos genéricos**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+genericos/Medicamento+Generico>> Acesso em: 22 jun. 2013.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos similares**. 2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+similares>> Acesso em: 28 jun. 2013.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Saiba mais sobre a Farmacopéia Brasileira**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/cont_saiba_mais.htm#1> Acesso em: 05 jul. 2013.

6.2. REFERÊNCIAS CITADAS

BORTOLUZI, P.; LAPORTA, L. V. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. **Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde**, v. 9, n. 1, p. 21-38, 2008

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira 5ª Edição – Volume 1**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf> Acesso em: 03 jul. 2013.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos Genéricos Oriente-se**. 2002. Disponível em:

<http://www.idisa.org.br/img/File/genericos_cartilha%5B1%5D.pdf> Acesso em: 27 jun. 2013.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n. 31:** Realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Brasília, 2010.

BRASIL, ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n. 37:** Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. Brasília, 2011.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n. 135:** Regulamento técnico para medicamentos genéricos. Brasília, 2003.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RE n. 310:** Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. Brasília, 2004.

FERNANDES, C.; CAMPOS, L. M. M.; PIANETTI, G. A. Validação de metodologia para doseamento e estudo de equivalência farmacêutica de comprimidos de lamivudina 150 mg. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 39, n. 4, p. 381-389, 2003.

FRANCO, S. M., LEITE, O. P., BÁLSAMO, L. A. **Apostila de Instrumentação – Módulo: Paquímetro**. Faculdade de Tecnologia de Sorocaba – SP. 2010. Disponível em: <http://www.fatecsorocaba.edu.br/principal/pesquisas/metrologia/apostilas/apostila_paquimetro.pdf> Acesso em: 21 jul. 2013.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. 117 p. Dissertação - (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

PUGENS, A. M.; DONADUZZI, C. M.; MELO, E. B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 5, p. 32-45, 2008.

RIBEIRO, R. S. **Práticas de controle de qualidade de medicamentos**. Faculdade de Imperatriz (FACIMP). Curso de Farmácia e Bioquímica. Imperatriz – MA. 2007. Disponível em: <http://www.geocities.ws/farmaserver/controle/apostila_praticas_de_controle_de_qualidade.pdf> Acesso em: 28 jun. 2013.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S.; VILANOVA, C. M. Equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, v. 16, n. 9-10, p. 51-56, set/out. 2004.